

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-199825

(43)Date of publication of application : 19.07.1994

(51)Int.Cl.

C07D307/79

C07D317/62

C07D319/18

(21)Application number : 05-201525

(71)Applicant : ELI LILLY & CO

(22)Date of filing : 13.08.1993

(72)Inventor : TAO EDDIE VI-PING
WILLIAM DAVID MILLER

(30)Priority

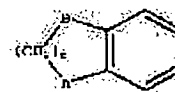
Priority number : 92 932404 Priority date : 19.08.1992 Priority country : US

(54) SYNTHESIS OF BICYCLIC AROMATIC SULFONIC ACID, SULFONYL CHLORIDE AND SULFONAMIDE

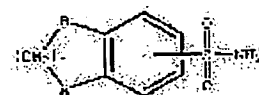
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a sulfonyl urea by successively reacting a bicyclic aromatic compound with a sulfur trioxide-N,N-dimethylformamide complex and a thionyl halide, subsequently carrying out ammonolysis, or the like, and finally carrying out the reaction with an isocyanate.

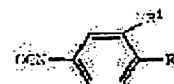
CONSTITUTION: A compound of formula I [wherein B is O or CH₂; A is O, CH₂ or N(CH₃), provided that either A or B is O; and (n) is 1 or 2] is reacted with a sulfur trioxide-N,N-dimethyl formamide complex in a non-reactive solvent at from about 30 to about 120° C, and a thionyl halide is added at a temperature within the above temp. range. Subsequently, ammonolysis or amination is carried out to obtain a bicyclic aromatic sulfonamide of formula III. Then, the reaction product is reacted with an isocyanate of formula III (wherein R₁ and R₂ are each a halo, CF₃, H or an alkyl, provided that at least one of R₁ and R₂ is not H) in a non-reactive solvent at from about 0 to about 100° C to obtain the objective sulfonyl urea of formula IV. The sulfonyl urea is especially N-[[[4- chlorophenyl)amino] carbonyl]-2,3-dihydrobenzofuran-5-sulfonamide or the like.



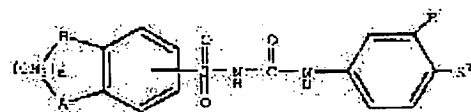
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.05.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3162232

[Date of registration]

23.02.2001

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-199825

(43)公開日 平成6年(1994)7月19日

(51)Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 307/79

317/62

319/18

審査請求 未請求 請求項の数3(全 7 頁)

(21)出願番号 特願平5-201525

(22)出願日 平成5年(1993)8月13日

(31)優先権主張番号 9 3 2 4 0 4

(32)優先日 1992年8月19日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 590005922

イーライ・リリー・アンド・カンパニー

ELI LILLY AND COMPANY

アメリカ合衆国46285インディアナ州イン
ディアナポリス市、リリー・コーポレイ
ト・センター(番地の表示なし)

(72)発明者 エディ・ビービン・タオ

アメリカ合衆国46032インディアナ州カー
メル、カパーゲイト10596番

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

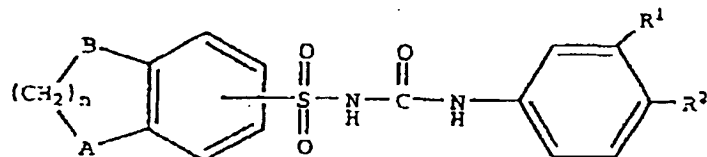
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 二環式芳香族スルホン酸、塩化スルホンイルおよびスルホンアミドの合成

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 非反応性溶媒の存在下で二環式芳香族化合物を三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体と反応させることからなる二環式芳香族スルホン酸の製造法、該スルホン酸をハロゲン化し、それをアンモノリシスマ

たはアミノ化することによる二環式芳香族スルホンアミドの製造法、および該スルホンアミドを適当に置換されたイソシアネートと反応させることからなる式Iのジアリールスルホンイル尿素の製造法を提供する。



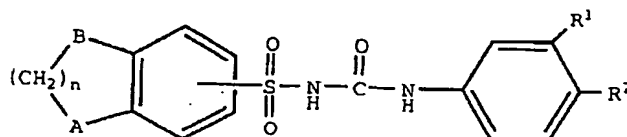
I

【効果】 本発明方法は、血糖降下活性を有する式Iの化合物の合成中間体である二環式芳香族塩化スルホンイル

または二環式芳香族スルホンアミドを高収率で与える。

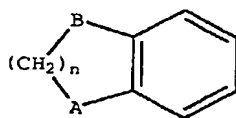
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：



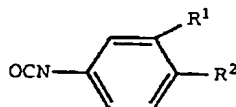
【式中、Bは—O—または—CH₂—を表し、Aは—O—、—CH₂—または—N(CH₃)—を表し、AまたはBの少なくとも一方は—O—を表すものとし、nは1または2を表し、R¹とR²はハロ、トリフルオロメチル、水素およびC₁～C₆アルキルからなる群から独立に選択され、R¹とR²の少なくとも一方は水素でないものとする】で表されるスルホニル尿素を製造する方法であって、まず式：

【化2】



で表される化合物を非反応性溶媒の存在下で約30℃から約120℃までの温度で三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体と反応させ、約30℃から約120℃までの温度でハロゲン化チオニルを添加し、アンモノリシスまたはアミノ化反応を行い、そのスルホンアミドを式：

【化3】



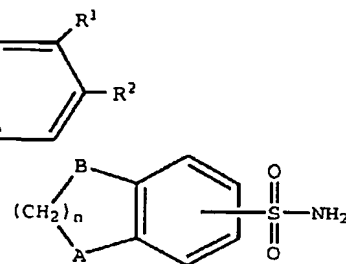
で表されるイソシアネートと非反応性溶媒中で約0℃から約100℃までの温度で所望の化合物が製造されるまで反応させることからなる方法。

【請求項2】 スルホニル尿素がN- [[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、N- [[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -1,3-ベンゾジオキソール-5-スルホンアミド、N- [[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -1,4-ベンゾジオキサン-6-スルホンアミド、N- [[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、N- [[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -1,3-ベンゾジオキソール-5-スルホンアミドまたはN- [[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -1,4-ベンゾジオキサン-6-スルホンアミドである請求項1の方法。

【請求項3】 式：

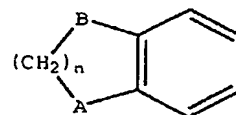
【化4】

【化1】



【式中、Bは—O—または—CH₂—を表し、Aは—O—、—CH₂—または—N(CH₃)—を表し、nは1または2を表し、AまたはBの少なくとも一方は—O—を表すものとする】で表される二環式芳香族スルホンアミドを製造する方法であって、式：

【化5】

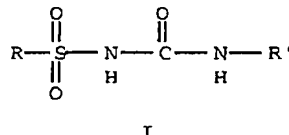


で表される化合物を非反応性溶媒の存在下で約30℃から約120℃までの温度で三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体と反応させ、次いで約30℃から約120℃までの温度でハロゲン化チオニルを添加し、次いでアンモノリシスまたはアミノ化反応を行うことからなる方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】 式I：

【化6】



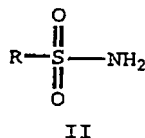
【式中、Rは単環式または二環式アリールラジカルを表し、R'は有機ラジカルを表す】で表される多くの芳香族スルホニル尿素は当該技術分野でよく知られている。これらの化合物のうちある種のは血糖低下薬活性を有することが知られており、そのような薬物として医学的に使用されてきた。さらにスルホニル尿素は除草剤活性および抗真菌活性を有することも示されている。【この構造型の化合物の一般的な総説はKurzer, Chemical Reviews, 50:1 (1952) およびC. R. KahnおよびY. Shechter, Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics (Gilmanら, 第8版, 1990), 1484-1487によって記されている。】

【0002】 二環式芳香族スルホニル尿素を含むいくつかのジアリールスルホニル尿素は活性な抗腫瘍剤であると報告されている。【例えばHarperら (1989) の米国特許第4845128号；1992年5月5日に発行されたHarperらの米国特許第5110830号；1992年5

月 26 日に発行された G. A. Poore の米国特許第 5116874 号；1992 年 1 月 22 日に公開された欧州特許出願第 0467613 号；Grindey ら, American Association of Cancer Research, 27:277(1986)；および Houghton ら, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 25:84-88(1989) を参照のこと。]

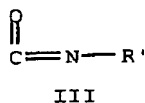
【0003】式 I で表されるスルホニル尿素の製造に一般的に使用される一つの合成法には式 I I：

【化 7】



で表されるアリールスルホンアミドを式 I I I：

【化 8】



で表されるイソシアネートと反応させることが含まれる(ここに R と R¹ は上記と同意義である)。

【0004】必要とされるスルホンアミドは多くの場合市販されておらず、合成しなければならない。このような化合物は、対応する塩化スルホニル誘導体の合成とそれに続く水酸化アンモニウムまたはアンモニアでのアンモノリシスによって日常的に製造される。

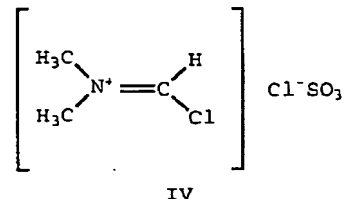
【0005】当該技術分野では塩化スルホニルを合成するいくつかの方法が示されている。Shah ら, Journal of Medical Chemistry, 12:938(1969) はメーヤワイン法として知られている塩化スルホニルの製造方法について記述している。メーヤワイン法にはアニリンのジアゾ化と、それに続く塩化第二銅、濃塩酸および二酸化硫黄の氷酢酸溶液との反応が含まれる。

【0006】Kittila は N, N-ジメチルホルムアミド-塩化スルフリル付加物がアニソールと反応して塩化パラメトキシベンゼンスルホニルを与えることを示している。Dimethylformamide Chemical Uses, E. I. DuPont DeNemour and Co., 76, 77(1967)。二環式芳香族塩化スルホニルを合成する 2 つの方法が Breuer とその共同研究者によって Chimie Therapeutique, 659(1979) に記述されている。一つの方法には硫酸水素塩を用いる二環式芳香族化合物の高温スルホン化と、それに続く中間体スルホン酸の塩素化が含まれる。もう 1 つの方法はスルホン化と塩素化の両方を行うためにクロロスルホン酸を使用する低温クロロスルホン化を教示している。

【0007】別の著者らによって記述された一つの合成経路では 3-アミノ-4-(β-クロロエチル)ベンゼンスルホンアミドのジアゾニウム塩を使用して、塩化スルホニル中間体を形成させることなく直接的にジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミドを製造する。Breuer ら, Chimie Therapeutique, 659(1979)。

【0008】J. A. Aikins と E. V. P. Tao らが記述した方法は、塩化スルホニルを製造するための酸素含有二環式芳香族化合物と式 I V：

【化 9】

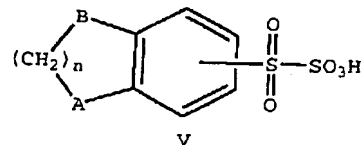


で表されるビルスマイヤー試薬との反応を教示している。1988 年 1 月 27 日に公開された J. A. Aikins および E. V. P. Tao, 欧州特許出願第 254577 号。

【0009】二環式芳香族塩化スルホニルおよび二環式芳香族スルホンアミドを製造するこれらの方法すべてに伴う主な欠点是有用な生成物の収率が比較的低いことである。本発明はこれらのハロゲン化スルホニルとスルホンアミドの高効率合成法を記述するものである。

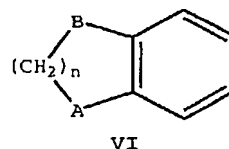
【0010】本発明は、式 V：

【化 10】



【式中、B は -O- または -CH₂- を表し、A は -O-、-CH₂- または -N(CH₃)- を表し、n は 1 または 2 を表し、A または B の少なくとも一方は -O- を表すものとする】で表される二環式芳香族スルホン酸を効率よく製造する方法であって、式 V I：

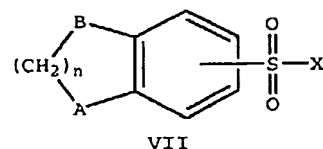
【化 11】



で表される化合物を非反応性溶媒の存在下で約 30°C から約 120°C までの温度で三酸化硫黄-N, N-ジメチルホルムアミド錯体と反応させることからなる方法を提供する。

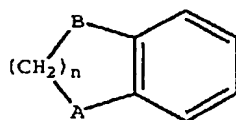
【0011】第 2 の態様として本発明は、式 V I I：

【化 12】



【式中、B は -O- または -CH₂- を表し、A は -O-、-CH₂- または -N(CH₃)- を表し、X はハロを表し、n は 1 または 2 を表し、A または B の少なくとも一方は -O- を表すものとする】で表される二環式芳香族ハロゲン化スルホニルを効率よく製造する方法であって、式 V I：

【化13】

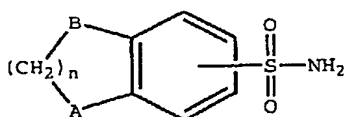


VI

で表される化合物を非反応性溶媒の存在下で約30℃から約120℃までの温度で三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体と反応させ、次いで約30℃から約120℃の温度でハロゲン化チオニルを添加することからなる方法を提供する。

【0012】もう一つの態様として、本発明は、式VII:

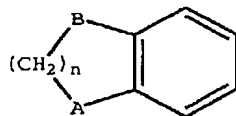
【化14】



VIII

【式中、Bは-O-または-CH₂-を表し、Aは-O-、-CH₂-または-N(CH₃)-を表し、nは1または2を表し、AまたはBの少なくとも一方は-O-を表すものとする】で表される二環式芳香族スルホンアミドを効率よく製造する方法であって、式VI:

【化15】



VI

で表される化合物を非反応性溶媒の存在下で約30℃から約120℃までの温度で三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体と反応させ、次いで約30℃から約120℃の温度でハロゲン化チオニルを添加し、次いでアンモノリシスまたはアミノ化反応を行うことからなる方法を提供する。

【0013】本発明は、スルホンル尿素形成の中間体として有用ないくつかの二環式スルホン酸、ハロゲン化スルホンルおよびスルホンアミドを製造する方法について記述する。本発明の方法ではまず二環式芳香族化合物を三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体と反応させて対応するスルホン酸を製造する。これら2つの化合物の反応は非反応性溶媒の存在下で達成され、N,N-ジメチルホルムアミドおよび1,2-ジクロロエタンがとりわけ好ましい。

【式中、Bは-O-または-CH₂-を表し、Aは-O-、-CH₂-または-N(CH₃)-を表し、AまたはBの少なくとも一方は-O-を表すものとし、nは1または2を表し、R¹とR²はハロ、トリフルオロメチル、水

【0014】二環式芳香族化合物と三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体を一般的にはほぼ等モル量で反応させるが、わずかに過剰(約25%まで)の三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体を使用することができる。この反応は一般的に約30℃から約120℃までの温度で行われ、最も望ましい温度範囲は約50℃から約85℃である。この反応は一般的に1~2時間後に実質上完結するが、より長い反応時間を用いてもよい。

【0015】本発明の一態様として、この反応の第1段階の完結時にハロゲン化チオニルを反応混合物にゆっくり添加する。塩化チオニルが最も好ましいが、他のハロゲン化チオニル(臭化チオニルなど)を使用して対応する二環式芳香族ハロゲン化スルホンルを製造することもできる。ハロゲン化チオニルをほぼ等モル量添加する。ハロゲン化チオニルと二環式芳香族スルホン酸の反応は約30℃から約120℃までの温度で行われ、好ましい温度範囲は約50℃から約85℃までである。この反応は一般的に1時間後には実質上完結するが、所望であれば、より長い時間進行させてもよい。

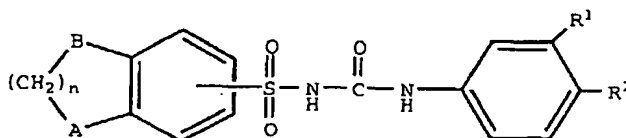
【0016】得られたハロゲン化スルホンルは所望であれば単離することもできるが、その必要はなく、水酸化アンモニウムまたはアンモニアでのアンモノリシスによってスルホンアミドに容易に変換される。当該技術分野でよく知られている他のアミノ化手段を使用してハロゲン化スルホンルを対応するスルホンアミドに変換することもできる。得られたスルホンアミドの精製は再結晶やクロマトグラフィーなどの標準的な技術を用いて達成される。

【0017】本発明方法で使用する出発物質は市販されているか、文献公知であるか、もしくは当該技術分野で公知の方法によって製造することができる。

【0018】本発明方法によって製造することができる最も好ましい化合物は、nが1を表す場合は塩化1,3-ベンゾジオキサール-5-スルホンル、1,3-ベンゾジオキサール-5-スルホンアミド、塩化2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンル、および2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドであり、nが2を表す場合には塩化1,4-ベンゾジオキサン-6-スルホンルおよび1,4-ベンゾジオキサン-6-スルホンアミドである。

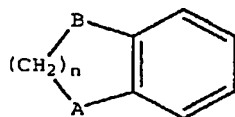
【0019】第4の態様として、本発明は、式:

【化16】



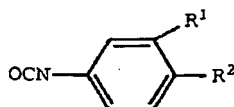
素およびC₁~C₆アルキルからなる群から独立に選択され、R¹とR²の少なくとも一方は水素でないものとする】で表されるスルホンル尿素を製造する方法であって、まず式:

【化17】



で表される化合物を非反応性溶媒の存在下で約30℃から約120℃までの温度で三酸化硫黄-N, N-ジメチルホルムアミド錯体と反応させ、約30℃から約120℃までの温度でハロゲン化チオニルを添加し、アンモノリスまたはアミノ化反応を行い、そのスルホンアミドを式：

【化18】



で表されるイソシアネートと非反応性溶媒中で約0℃から約100℃までの温度で所望の化合物が製造されるまで反応させることからなる方法を提供する。

【0020】スルホンアミドとイソシアネートの間の反応は、他の比率も効果的ではあるが、通常は等モル量の上記2反応物を用いて行われる。この反応は好ましくは非反応性の溶媒中でベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレンまたはアセトンなどの反応条件下で行われる。

【0021】この反応は約0℃から約100℃までの温度で行うことができる。約20℃から約30℃までの好ましい温度範囲では、この反応は強く発熱し、反応は通常1時間以内に完結する。このようにして得た生成物を濾過によって回収し、所望であれば、当業者の知るいくつかの方法(クロマトグラフィーや結晶化など)で精製することができる。

【0022】本実施例で用いる用語と略号は特に指定しないかぎり通常の意味を有する。例えば「℃」は摂氏温度を表し、「mmo l」はミリモルを意味し、「g」はグラムを表し、「ml」はミリリットルを意味し、

「M」はモラーまたはモル濃度を表し、「FDMS」はフィールドデソープション質量分析を表す。

【0023】本発明の方法を以下の実施例によりさらに例示する。本実施例は単なる例示であり、本発明の範囲の限定を意図するものではない。

【0024】**実施例1**：塩化2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホニルの製造

窒素パージ下の250ml三口フラスコに三酸化硫黄-N, N-ジメチルホルムアミド錯体9.2g(60mmo l)と1,2-ジクロロエタン20mlを加えた。そのスラリーを室温で攪拌し、2,3-ジヒドロベンゾフラン(6.0g, 50mmo l)を室温で滴下した。そのスラリーをゆっくりと85℃に加熱し、その一部を反応の進行について監視した。1時間後に反応が完結した。

【0025】この反応スラリーを室温に戻し、その時点で塩化チオニル(7.2g, 60mmo l)を滴下した。その反応混合物を1時間かけてゆっくり加熱し、その時点で75℃に達していた。この反応混合物を室温に冷却した。次にそのスラリーに水(100ml)を加えた。

【0026】水層を1,2-ジクロロエタン(3×25ml)で抽出した。その1,2-ジクロロエタン層を合わせ、水(25ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。その硫酸マグネシウムを濾過し、1,2-ジクロロエタンで洗浄した。1,2-ジクロロエタンを減圧下で除去することにより標記の化合物11g(>99%収率)を得た。核磁気共鳴検定法によって、標記化合物の同一性を確認した。

FDMS(MeOH) m/e 218 (M⁺)

C₈H₇ClO₃Sについての分析：

理論値：C, 43.94；H, 3.23

実測値：C, 44.13；H, 3.34

【0027】**実施例2**：塩化1,4-ベンゾジオキサン-6-スルホニルの製造

窒素パージ下の250ml三口フラスコ中で三酸化硫黄-N, N-ジメチルホルムアミド錯体(9.2g, 60mmo l)と1,2-ジクロロエタン(20ml)を混合した。そのスラリーを室温で攪拌し、次いで1,4-ベンゾジオキサン(6.8g, 50mmo l)を滴下した。

【0028】次にそのスラリーをスラリーがより溶液状になる80℃までゆっくりと加熱した。その溶液をこの温度で5時間維持し、その後60℃に冷却した。

【0029】その反応溶液に塩化チオニル(7.2g, 60mmo l)を滴下すると、60℃から17℃への温度の低下が起こった。その反応混合物を75~80℃にゆっくりと加熱し、この温度範囲で2時間15分維持した。次にその反応混合物を60℃に冷却した。

【0030】次に水(100ml)を加え、層を分離した。水層を1,2-ジクロロエタン(3×25ml)で抽出した。合わせた1,2-ジクロロエタン層を水(25ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。水層を1,2-ジクロロエタン10mlで抽出し、その有機層を他の1,2-ジクロロエタン層に加えた。

【0031】硫酸マグネシウムを濾過し、1,2-ジクロロエタンで洗浄した。その1,2-ジクロロエタンを減圧下で除去することにより固体の標記化合物11.8gを得た(>99%収率)。核磁気共鳴検定法により標記化合物の同一性を確認した。

FDMS(MeOH) m/e 234 (M⁺)

C₈H₇ClO₄Sについての分析：

理論値：C, 40.95；H, 3.01

実測値：C, 41.21；H, 3.07

【0032】**実施例3**：塩化1,3-ベンゾジオキソール-5-スルホニルの製造

三酸化硫黄-N, N-ジメチルホルムアミド錯体(9.2

g, 60mmol)と1,2-ジクロロエタン(20ml)を窒素パージ下の250ml三口フラスコに加えた。そのスラリーを室温で攪拌し、1,3-ベンゾジオキソールを室温で滴下した。そのスラリーをゆっくりと74℃に加熱し、その温度で約8時間維持した。

【0033】反応混合物を室温に冷却し、室温で終夜攪拌した。塩化チオニル(7.2g, 60mmol)を滴下した。その反応混合物をゆっくりと74℃に加熱し、その温度で4.5時間維持した。

【0034】次に反応混合物を室温に冷却した。水(100ml)を加え、層を分離した。水層を1,2-ジクロロエタン(3×25ml)で抽出した。合わせた1,2-ジクロロエタン層を水(25ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。その硫酸マグネシウムを濾過し、1,2-ジクロロエタンで洗浄した。その1,2-ジクロロエタンを減圧下で除去すると液体が残し、それが室温で固化した。

【0035】その固体を酢酸エチルに溶解し、水で3回洗浄することにより、最後の微量のN,N-ジメチルホルムアミドを除去した。その酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、それを濾過によって除き、標記の化合物7.8g(71%収率)が残った。核磁気共鳴検定法により標記化合物の同一性を確認した。

FDMS (MeOH) m/e 220 (M⁺)

C₇H₅ClO₄Sについての計算値:

理論値: C, 38.11; H, 2.28

実測値: C, 38.30; H, 2.27

【0036】**実施例4**: 塩化2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホニルの製造

三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体(9.2g, 60mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)を窒素パージ下の250ml三口フラスコに加えた。その溶液を室温で攪拌し、2,3-ジヒドロベンゾフラン(6.0g, 50mmol)を滴下した。

【0037】その溶液を1時間かけて85~90℃にゆっくりと加熱した。その淡褐色溶液を室温に戻し、塩化チオニル(7.2g, 60mmol)を滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌した。

【0038】その溶液をゆっくりと85℃に加熱し、その温度で1時間維持した。その溶液を40℃に冷却した。トルエン(25ml)をその溶液に加え、次いでそれを氷と水の混合物(50ml)に注いだ。トルエン25mlを追加した。あらゆる固体を溶解させるためにその混合物を10分間攪拌し、層を分離した。

【0039】水層をトルエン(3×25ml)で抽出した。合わせたトルエン層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。その硫酸マグネシウムを除去し、トルエンで洗浄した。そのトルエンを減圧下で除去すると、標記の生成物10.0g(91.7%収率)が残った。核磁気共鳴検定法によって標記化合物の同一性を確認した。

FDMS (MeOH) m/e 218 (M⁺)

C₈H₇ClO₃Sについての分析:

理論値: C, 43.94; H, 3.23

実測値: C, 44.14; H, 3.24

【0040】**実施例5**: 2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドの製造

窒素パージ下の250ml三口フラスコに三酸化硫黄-N,N-ジメチルホルムアミド錯体(9.2g, 60mmol)と1,2-ジクロロエタン(20ml)を加えた。そのスラリーを室温で攪拌し、2,3-ジヒドロベンゾフラン(6.0g, 50mmol)を室温で滴下した。その紫色のスラリーを1時間かけてゆっくりと85℃に加熱した。薄層クロマトグラフィーを用いて反応の進行を監視した。

【0041】反応が完結したら反応混合物を室温に冷却し、塩化チオニル(7.2g, 60mmol)を滴下した。その反応混合物をゆっくりと75℃に加熱し、薄層クロマトグラフィーによって反応が完結したと決定されるまでその温度で維持した。

【0042】その反応混合物を室温に冷却し、水(100ml)を加えた。水層を集め、1,2-ジクロロエタン(3×25ml)で抽出した。合わせた1,2-ジクロロエタン層を水(25ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。その硫酸マグネシウムを濾過し、1,2-ジクロロエタンで洗浄した。

【0043】所望の塩化スルホニルを含有するこの1,2-ジクロロエタン溶液を、ドライアイス/アセトン浴で冷却した気体アンモニア(14.7g)と1,2-ジクロロエタン(20ml)の溶液に加えた。この反応液を終夜攪拌して、最終的に室温にした。

【0044】沈殿物を濾過し、1,2-ジクロロエタンで洗浄した後、水で洗浄し、最後にエーテルで洗浄した。その沈殿物を減圧乾燥して標記の生成物6.9gを得た。1,2-ジクロロエタン濾液を減圧下で留去することにより2.0gの固体を得、それを水25mlでスラリー化した。この沈殿物を濾過し、水とエーテルで洗浄し、エーテルを真空乾燥によって除去した。固体の標記化合物1.2gがこの濾液の抽出によって回収され(試料B)、先の沈殿物中の標記化合物6.9g(試料A)と合わせて総収率81%の標記化合物を得た。核磁気共鳴検定法により標記化合物の同一性を確認した。

C₈H₉NO₃Sについての分析:

試料A

FDMS (MeOH) m/e 199 (M⁺)

理論値: C, 48.23; H, 4.55; N, 7.03

実測値: C, 48.33; H, 4.47; N, 6.96

試料B

FDMS (MeOH) m/e 199 (M⁺)

理論値: C, 48.23; H, 4.55; N, 7.03

実測値: C, 48.33; H, 4.49; N, 7.01

【0045】実施例6：N-[[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドの製造

アセトン(75ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(150ml, 150mmol)中の実施例5の生成物(29.6g, 148.6mmol)の溶液をアセトン75ml中の3,4-ジクロロフェニルイソシアネート(30.0g, 154.8mmol)の溶液で20分間かけて滴下処理した。2時間攪拌した後、不溶のビス(3,4-ジクロロフェニル)尿素を濾過によって除去し、得られた透明な溶液を1N塩酸(150ml, 150mmol)の添加によって中和した。そのスラリーを30分間攪拌し、濾過し、水(500ml)、エーテル(200ml)、エーテル/ヘキサン(1/1, 100ml)およびヘキサン(200ml)で洗浄した。真空乾燥によって粗生成物50.1gを得、それをエタノール(300ml)中で1時間スラリー化し、濾紙上に集めてエーテルで洗浄した。このエタノール再スラリーを繰り返し、真空乾燥(50℃)後に標記の化合物42.7gを得た。

【0046】生成物の分析は下記の結果を与えた。融点=188~189℃; ^1H NMR(300MHz, d_6 -DMSO) δ 3.25(t, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$, C-H₂), 4.63(t, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$, C-H₂), 6.92(d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$, Ar-H), 7.25(d, 1H, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$, Ar-H), 7.48(d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$, Ar-H), 7.68(d, 1H, $J=2.5\text{ Hz}$, Ar-H), 7.71(d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$, Ar-H), 7.77(s, 1H, Ar-H), 9.08(s, 1H, D₂Oと交換する, Ar-NH), 10.85(bs, 1H, D₂Oと交換する, SO₂NH); IR(KBr) 3275, 1701, 1580, 1511, 1452, 1380, 1244, 1202, 1142, 1115, 1045, 896, 708および585 cm^{-1} ; FDMS(MeOH) m/e 386, 388, 390(M^+)。

C₁₅H₁₂Cl₂N₂O₄Sについての分析:

理論値: C, 46.53; H, 3.12; N, 7.23

実測値: C, 46.77; H, 3.24; N, 7.26

フロントページの続き

(72)発明者 ウィリアム・デイビッド・ミラー
アメリカ合衆国46254インディアナ州イン
ディアナポリス、ハイアシンズ・ウェイ
5657番